

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

结直肠癌免疫检查点治疗的研究进展

曹奇华, 许燕波, 徐栋

引用本文:

曹奇华, 许燕波, 徐栋. 结直肠癌免疫检查点治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(3): 229–233.

CAO Qihua, XU Yanbo, XU Dong. Research Progress of Immune Checkpoint Therapy on Colorectal Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(3): 229–233.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1060>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1026–1030 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0311>

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556–560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1027–1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制

Cardiotoxicity and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 858–863 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.1397>

天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 604–608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>



杂志官网



微信公众号

结直肠癌免疫检查点治疗的研究进展

曹奇华, 许燕波, 徐栋

Research Progress of Immune Checkpoint Therapy on Colorectal Cancer

CAO Qihua, XU Yanbo, XU Dong

Department of Colorectal Surgery and Oncology, Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, Ministry of Education, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding Author: XU Dong, E-mail: xudongzju@zju.edu.cn



徐栋 医学博士、主任医师、硕士研究生导师、博士研究生导师组成员, 浙江大学医学院附属第二医院大肠外科副主任、大肠肿瘤中心MDT团队核心成员、余杭院区肛肠科执行主任。主要从事结直肠癌腹腔镜微创手术、消化道肿瘤的遗传筛查、胃肠道手术快速康复、肛周盆底疾病的个体化治疗等临床和科研工作。2013—2014年赴美国德州医学中心Methodist医院进行消化道肿瘤博士后学习。担任中国抗癌协会大肠癌专委会遗传学组副组长, 中国抗癌协会肿瘤支持外科专委会副主任委员, 中国医师协会MDT青委会委员, 浙江抗癌协会青年理事会副秘书长, 浙江省抗癌协会大肠癌专委会委员, 浙江省抗癌协会大肠癌专委会副主任委员, 浙江抗癌协会抗癌药物专委会副主任委员, 浙江省数理医学会结直肠肿瘤专委会副主任委员。主持及共同主持国家自然科学基金课题4项, 主持及作为主要成员参与浙江省自然科学基金4项, 并主持厅级课题多项。以第一作者和通信作者名义在*OncoTarget*, *Annals of Oncology*, *Cancer Letters*, *Int J Oncology*, *World J Surg Oncol*等SCI收录期刊及国内核心期刊发表学术论文多篇。担任*PLoS One*, *Int J Oncology*等多家国际学术期刊特约审稿人。

Abstract: At present, immunotherapy is in full swing in the treatment of non-small cell lung cancer, melanoma, bladder cancer and other tumor species, and its treatment methods are also diverse, including tumor vaccine treatment, adoptive T cell therapy, immune checkpoint inhibitor treatment, etc, but current immunotherapy for colorectal cancer mainly focuses on immune checkpoint inhibitors (PD-1/PD-L1 and CTLA-4 inhibitors). Since PD-1/PD-L1 inhibitors have shown amazing efficacy in patients with dMMR/MSI-H advanced colorectal cancer, immune checkpoint inhibitors have gained more and more attention in the field of colorectal cancer, and the treatment options have gradually shifted from late line treatment to first-line treatment or neoadjuvant therapy, and have achieved success. This paper summarizes the research progress of immune checkpoint therapy on colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目前免疫治疗正在非小细胞肺癌、黑色素瘤、膀胱癌等各个瘤种中如火如荼地开展, 其治疗方法也多种多样, 包括肿瘤疫苗治疗、过继性T细胞疗法、免疫检查点抑制剂治疗等, 但目前结直肠癌免疫治疗主要集中于免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1及CTLA-4抑制剂等)。自从PD-1/PD-L1抑制剂在dMMR/MSI-H晚期结直肠癌患者上表现出较好的疗效以来, 免疫检查点抑制剂在结直肠癌领域获得了越来越多的关注, 治疗方案也从晚期后线治疗逐渐移至一线治疗或新辅助治疗并获得了成功, 本文就近年来国内外结直肠癌免疫检查点治疗的研究进展作一综述。

关键词: 结直肠癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R735.3
开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2020-09-09; 修回日期: 2020-11-27

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院大肠外科(恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室)

通信作者: 徐栋(1979-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事结直肠癌早诊早治、外科治疗等临床和科研工作, E-mail: xudongzju@zju.edu.cn

作者简介: 曹奇华(1993-), 男, 硕士在读, 主要从事结直肠癌基础与临床研究

0 引言

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 作为我国最常见癌症之一, 近30年来发病率逐年上升, 地区差异较大, 目前结直肠癌的发病率居我国常见恶性肿瘤的第三位, 死亡率位居第五位^[1]。随着科学技术的发展, 结直肠癌的治疗方式也从手术治疗、化学治疗、放射治疗发展到了目前的生物靶向治疗以及免疫治疗。虽然结直肠癌的治疗模式还是以手术为中心的综合治疗模式, 但是像免疫治疗等多种新的治疗方法表现出良好的疗效逐渐获得专家们的重视。在结直肠癌领域, 免疫检查点抑制剂在MSI-H/dMMR患者中已经在从晚期疾病的后线治疗至一线治疗均展现出比较满意的疗效。本文主要讲述结直肠癌免疫检查点治疗的研究进展。

1 免疫治疗的作用机制

肿瘤免疫治疗是一种通过激活人体自身免疫系统来对抗肿瘤的治疗方法, 并维持肿瘤免疫微环境, 以达到恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应, 从而控制与清除肿瘤。

目前在恶性肿瘤免疫治疗领域, 程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1) / 程序性细胞死亡受体配体-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 通路研究最为广泛, 当表达PD-1的免疫细胞与表达PD-L1的肿瘤相结合后可抑制T细胞增殖、分化以及细胞因子的分泌, 从而使T细胞活性受到抑制, 导致机体的肿瘤免疫监控作用受损, 引发肿瘤免疫耐受和逃逸^[2], PD-1抑制剂能够抑制PD-1信号通路, 阻断肿瘤免疫抑制性信号的传递, 诱导T细胞活化。Le等^[3]2015年的研究首次发现, 具有错配修复缺陷 (dMMR) 或高度微卫星不稳定性 (MSI-H) 分子表型转移性结直肠癌 (mCRC) 能从免疫检查点PD-1抑制剂单抗帕博利珠 (pembrolizumab) 中显著获益。

错配修复 (mismatch repair, MMR) 基因编码的MMR蛋白能够修复DNA的碱基错配^[4], 以维持DNA复制的高保真性。当MMR基因缺陷及蛋白功能异常会导致高不稳定性微卫星, 最终会在DNA合成过程中产生成百上千的新突变, 这些新突变产生的新型抗原具有免疫原性, 提高MSI-H结直肠肿瘤微环境中的肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 水平^[5]。在dMMR/MSI-H CRC中, 肿瘤浸润淋巴细胞的密度远大于pMMR/MSS CRC, MSI-H肿瘤有较好的预后, 也与肿瘤具有较高的TILs有关^[6-7]。再者, 与微卫星

稳定型 (MSS) 相比, MSI-H的结直肠癌具有较高的PD-L1表达水平, 这也预示着该类患者可能从PD-1/PD-L1治疗中获益^[8]。

2 结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗进展

2.1 mCRC后线免疫治疗

2.1.1 KEYNOTE-016研究 在MSI-H肿瘤免疫治疗关键性研究KEYNOTE-016^[3]中, dMMR的多种肿瘤均可从PD-1单抗帕博利珠单抗的免疫治疗中获益, 对于标准治疗失败的mCRC患者, 接受帕博利珠单抗单药治疗, dMMR/MSI-H患者13例中7例达到客观缓解 (62%), 所有患者均未达到中位无进展时间 (PFS) 和总生存时间 (OS), 而25位pMMR患者中则无一人取得客观缓解, 中位PFS和OS仅分别为2.2和5.0月。

2.1.2 KEYNOTE-164研究 KEYNOTE-164^[9]研究进一步研究了dMMR/MSI-H mCRC患者使用帕博利珠单抗的临床获益情况, 在KEYNOTE-164队列B研究的63例既往接受治疗患者中客观缓解率 (ORR) 为32% (中位随访时间为12.6月), 1年无进展生存率与总生存率分别为41%、76%。这项研究显示接受帕博利珠单抗治疗的MSI-H CRC患者在一线治疗进展后仍能获得持久的抗肿瘤效果。

2.1.3 REGONIVO研究 REGONIVO^[10]研究是MSS型肠癌和胃癌免疫治疗的探索性Ib期研究, 各纳入25例标准治疗失败后的肠癌和胃癌患者, 采用瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗, 瑞戈非尼有80、120、160 mg三个不同剂量组。25例肠癌中, 9例获缓解, ORR达36%, 去除1例MSI-H的肠癌患者, MSS型肠癌ORR高达33%。2020ASCO GI中REGONIVO研究公布了PFS和OS数据, 结直肠癌组中位PFS为7.9月, 中位OS未达到, 1年OS达68.0%。虽然REGONIVO研究表现出令人惊喜的效果, 但我们必须看到, 这是一项Ib期的探索性研究, MSS型肠癌患者只有24例, 所以后续肯定性的结论需要III期对照研究数据的支持。

2.1.4 CheckMate 142研究 CheckMate 142^[11-12]研究分为3个队列, 其中两个队列研究是针对标准治疗失败以后的mCRC患者的后线治疗, 分为纳武利尤单抗单药组和纳武利尤单抗+伊匹木单抗双免疫治疗组 (伊匹木单抗为CTLA-4单抗)。在2020ASCO大会上更新数据显示纳武利尤单抗单药组中位随访21月的数据显示, ORR为34%, DCR (疾病控制率) 62%, 12月的PFS为44%, 12

月的OS为72%。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组中位随访25.4月的结果显示, ORR为58%, DCR高达81%, 12月的PFS为71%, 12月的OS为85%, 结果显示双药免疫治疗优于单药免疫治疗。

2.2 mCRC一线免疫治疗

2.2.1 CheckMate 142研究 CheckMate 142研究第三个队列是对于未接收治疗的mCRC患者使用纳武利尤单抗+低剂量伊匹木单抗作为一线治疗。最新的研究数据显示一线治疗队列的ORR从2018年的60%提升到了69%, CR从7%提高到13%, 84%患者的肿瘤负荷较基线时降低, 结果表明随着时间的推移, 有更多患者从双免疫治疗中获益, 且一线治疗优于后线治疗。

2.2.2 KEYNOTE-177研究 由于免疫治疗优秀的结果, 研究人员探索免疫治疗作为肠癌一线治疗的疗效, 在最近的KEYNOTE177^[13]研究中, 共纳入307例MSI-H/dMMR mCRC患者, 其中153例入组帕博利珠单抗组, 154例入组标准治疗组(FOLFOX或FOLFIRI±贝伐珠单抗或西妥昔单抗), 主要终点是PFS和OS, 次要终点包括ORR和安全性(RECIST评估)。结果显示, 免疫治疗组和化疗组中位随访时间分别为28.4和27.2月, 帕博利珠单抗组PFS优于化疗组, 中位PFS 16.5月 vs. 8.2月, 免疫治疗组相较于化疗组疾病进展或死亡风险降低40% ($HR: 0.60; 95\%CI: 0.45\sim0.80; P=0.0002$), 12月PFS和24月PFS帕博利珠单抗组为55.3%和48.3%, 化疗组为37.3%和18.6%。确认的ORR分别为43.8%和33.1%, 中位缓解持续时间分别为未达到和10.6月。在安全性方面, 帕博利珠单抗组的不良事件发生率明显更低, 3~5级治疗相关不良事件发生率分别为22%和66%。化疗组有1例治疗相关死亡。无论是在疗效上还是不良反应上, 帕博利珠单抗都优于化疗。

2.3 结直肠癌新辅助免疫治疗

免疫治疗作为新辅助治疗的新手段, 在其他瘤种上已经表现出较好的疗效, 在非小细胞肺癌领域新辅助免疫治疗发挥了重要作用, 目前在新辅助免疫单药治疗(checkmate159研究)^[14]、新辅助免疫双药联合治疗(neostar研究)^[15]以及免疫治疗联合化疗的新辅助治疗方案(NADIM研究^[16]及NCT02716038研究), 都表现出良好的疗效。不仅仅在肺癌领域, 新辅助免疫治疗在黑色素瘤^[17]、头颈部鳞状细胞癌^[18]、胶质母细胞瘤^[19]、膀胱癌^[20]等癌种中都表现出一定的疗效。相较于一般的新辅助化学治疗, 新辅助免疫治疗有其特

定的优点: 手术前肿瘤内存在多数表达免疫检查点抑制剂靶标的细胞, 进而在免疫治疗时大量的肿瘤抗原有助于激活大量肿瘤浸润淋巴细胞, 引起持久的抗肿瘤效应。术前诱导的系统性免疫反应可使机体产生长期免疫记忆, 预防肿瘤复发, 而术后患者因肿瘤的切除无法产生免疫介导的持续抗肿瘤效应^[21]。免疫治疗后机体产生的免疫激活效应可以消灭肿瘤微转移。新辅助免疫治疗产生的抗肿瘤效应可以让肿瘤缩小, 并且在手术行淋巴结清扫前最大化激活机体的抗肿瘤效应。相比术后患者初治患者有更好的耐受性和更强的系统性抗肿瘤T细胞反应。新辅助免疫治疗可能增加其他治疗方式的抗肿瘤效应, 在新辅助免疫治疗期间的效果有潜在预测生存期的可能^[22]。

2.3.1 NICHE研究 结直肠癌领域的新辅助免疫治疗由Chalabi等率先开展, NICHE研究^[23]共入组40例患者, 其中dMMR 21例, pMMR 20例(其中一例患者分别有一处dMMR与pMMR病灶), 经影像学评估, 81%的dMMR肿瘤患者和40%的pMMR肿瘤患者均为临床3期。由于安全性及入组标准, 最后15例pMMR患者中有7例接受塞来昔布治疗, 20例dMMR肿瘤患者接受纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗, 然后患者在6周内接受手术, 主要研究目标是安全性和可行性。次要目标包括疗效, 通过组织病理学反应和T细胞浸润的变化进行评估。结果显示: 所有患者治疗耐受良好均在纳入研究后6周内行根治性切除、均行初次吻合。20例dMMR患者全部有病理反应, 19例MPR患者(残余存活肿瘤小于等于10%)中有12例达到pCR。此外, 在15例接受纳武利尤单抗+伊匹木单抗联合治疗的pMMR mCRC转移性pMMR患者中, 有4例(27%)表现出病理反应, 其中3例MPR中有2例达到pCR, 另1例有1%残余活瘤; 第4例患者表现为部分反应(PR), 有50%的残余活瘤。在接受塞来昔布和纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗的7例pMMR患者中, 有2例出现了反应(1例MPR和1例PR), 另外还有2例患者的肿瘤消退(10%~50%)。所有dMMR肿瘤患者在数据截止时均处于无病生存状态。在接受纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗的可评估患者中, 切除的肿瘤(dMMR和pMMR)均具有三级浸润性淋巴细胞(TILs)。在多种癌症中, TILs与预后改善有关^[24-25]。在本研究中, dMMR患者治疗前后TILs显著增加($P<0.0001$), 而pMMR患者治疗后

无TILs明显增加。在影像学评估方面, 14例患者(dMMR 10例, pMMR 4例)在手术前使用CT评估, 但CT评估与组织病理学的相关性很差。在组织病理学评估为病理缓解(MPR)的患者, 往往CT检查结果为大病灶。这些结果表明, 目前使用CT评价治疗效果严重低估了dMMR患者的疗效。所以, 亟待研发新的影像学生物标志物, 以进行新辅助免疫治疗疗效的准确评估。

2.3.2 VOLTAGE-A研究 近年来, 不少研究都体现出了放疗与免疫治疗具有协调作用。在动物研究中观察到放疗激活系统性免疫应答, 其机制主要包括: (1) 放疗诱发肿瘤细胞死亡后释放肿瘤抗原和免疫激活信号, 促进特异性T细胞抗肿瘤应答; (2) 放疗改变了肿瘤免疫微环境, 使肿瘤细胞的免疫逃逸受到抑制, 促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。VOLTAGE-A研究是首个在ASCO会议中报道结果的探索放化疗联合免疫治疗在MSS肠癌新辅助治疗中价值的研究。该研究纳入局部进展期直肠癌患者接受新辅助放化疗(放疗50.4 Gy, 同期口服卡培他滨1 650 mg/m²), 放化疗结束后经影像学评估无远处转移的患者, 14天之内开始纳武单抗治疗, 3周期后如果确认无疾病进展则继续用药2周期。末次治疗结束后14天内进行根治性切除和术后辅助化疗。VOLTAGE-A研究分为2个队列, A1为37例MSS患者和A2为5例MSI-H患者。研究的主要终点为pCR率, 次要终点为ORR、纳武单抗用药及手术的安全性、试验方案完成率、根治性切除率。队列A1的37例中11例达到了pCR(30%); 另外还有3例为肿瘤退缩分级1级(TRG1级), 即14例(38%)取得了重大病理缓解(TRG0-1); 另有1例患者达到cCR, 进行等待观察, 未行手术。队列A2的5例中, 3例达到了pCR(60%)。不良反应方面, VOLTAGE-A研究报道了3级肌无力, 3级间质性肾炎和2级周围运动神经病变, 但均能缓解且不影响手术的实施, 提示该方案可耐受, 为后续免疫治疗参与肠癌新辅助治疗的临床研究提供了参考。VOLTAGE-A研究采用了放化疗序贯免疫治疗的新模式, 取得了30%的pCR率, 与强化的新辅助治疗所取得的pCR率相似, 表现出令人意想不到的效果。但需要注意的是, 该研究中Ⅱ期肠癌患者的比例较高(30例/39例), 该结果能否推广至局部肿瘤负荷较大(如T4/N2)以及合并其他复发高危因素的患者, 仍需进一步研究证实。

3 小结

结直肠癌免疫治疗方面现在越来越受到人们的关注^[26], 特别是对于dMMR患者而言, 检查点免疫抑制剂不仅对于晚期肿瘤患者后线治疗表现出令人惊喜的疗效, 而且现在更被证实可以作为一线治疗方案。免疫治疗在辅助治疗方面表现出令人满意的疗效, 让人们对其在新辅助治疗领域也充满了希望, 但是现阶段新辅助免疫治疗在结直肠癌方面开展的还较少, 但是我们已经从有限的试验结果中看到了曙光, 如同预期一样, 新辅助免疫治疗对于dMMR患者表现出良好的疗效, 在降低了不良反应的同时, 还改善了患者的PFS和OS。另一方面我们也看到虽然对于大部分pMMR患者疗效较差, 但仍对一小部分pMMR患者具有一定疗效, 联合放疗或者双药免疫治疗或许能进一步提高疗效。另外, 对于免疫治疗的疗效评价, 专家们也提出了质疑, 以CT或者MRI为主的疗效评价存在一定的误判性, 影像学评价免疫治疗的超进展或假性进展容易出现偏差。所以, 亟待找到可以准确评价肿瘤免疫治疗疗效的方法。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Quiroga D, Lysterly HK, Morse MA. Deficient mismatch repair and the role of immunotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2016, 17(8): 41.
- [3] Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409-413.
- [4] Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, *et al.* The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 51: 19-26.
- [5] Tougeron D, Fauquembergue E, Rouquette A, *et al.* Tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancers with microsatellite instability are correlated with the number and spectrum of frame shift mutations[J]. Mod Pathol, 2009, 22(9): 1186-1195.
- [6] Smyrk TC, Watson P, Kaul K, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma[J]. Cancer, 2001, 91(12): 2417-2422.
- [7] 汤国军, 胡丛岗, 童骏, 等. 程序性死亡配体1在结直肠癌中的表达及作用[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(6): 792-795. [Tang GJ, Hu CG, Tong Q, *et al.* Expression and effect of programmed cell death ligand-1 in colorectal cancer[J]. Zhongguo Pu Tong Wai Ke Za Zhi, 2018, 27(6): 792-795.]
- [8] Gatalica Z, Snyder CL, Yeatts K, *et al.* Programmed death 1 (PD-1) lymphocytes and ligand (PD-L1) in colorectal cancer and their relationship to microsatellite instability status[EB/OL].

- (2014-05-31). <http://meetinglibrary.asco.org/content/133958-144>.
- [9] Le DT, Kim TW, Cutsem EV, *et al.* Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 11-19.
- [10] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, *et al.* Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [11] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [12] Overman MJ, Lonardi S, Wang KYM, *et al.* Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779.
- [13] André T, Shiu KK, Kim TW, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [14] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, *et al.* Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976-1986.
- [15] Cascone T, William WN, Weissferdt A, *et al.* Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 29(suppl_8): viii738.
- [16] Provencio-Pulla M, Nadal-Alforja E, Cobo M, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial [EB/OL]. (2020-09-24). [https://sci-hub.se/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://sci-hub.se/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)
- [17] Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, *et al.* A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 454-461.
- [18] Hanna GJ, Adkins DR, Zolkind P, *et al.* Rationale for neoadjuvant immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2017, 73: 65-69.
- [19] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, *et al.* Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 477-486.
- [20] Necchi A, Anichini A, Raggi D, *et al.* Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(34): 3353-3360.
- [21] Keung EZ, Ukponmwan EU, Cogdill AP, *et al.* The rationale and emerging use of neoadjuvant immune checkpoint blockade for solid malignancies[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 1814-1827.
- [22] Melero I, Berraondo P, Rodriguez-Ruiz ME, *et al.* Making the most of cancer surgery with neoadjuvant immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12): 1312-1314.
- [23] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576.
- [24] Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, *et al.* Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1853-1860.
- [25] Thommen DS, Koelzer VH, Petra H, *et al.* A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 994-1004.
- [26] 刘兆辉, 张磊, 徐小平, 等. 转移性大肠癌免疫治疗的现状[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(12): 925-930. [Liu ZH, Zhang L, Xu XP, *et al.* Current Status of Immunotherapy for Metastatic Colorectal Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(12): 925-930.]

[编辑: 周永红; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

曹奇华: 文章内容构思、文献搜集、数据解释及文章撰写

许燕波: 文献搜集、协助文章撰写

徐 栋: 文章的设计和指导